Klinische Wirkungsanalyse eines neuen Tricyklischen Neurothymoleptikums

(Versuchspräparat IB 503)

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Horst Dörr

Saarbrücken
1973

AUS DER UNIVERSITÄTS-NERVENKLINIK HOMBURG (SAAR)

(Direktor: Professor Dr. H.-H. Meyer)

KLINISCHE WIRKUNGSANALYSE EINES NEUEN TRICYKLISCHEN NEUROTHYMOLEPTIKUMS (Versuchspräparat IB 503).

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Horst D ö r r

geb. am 5. 2. 1942

1 9 7 3

Dekan: Professor Dr. med. G. A. Jutzler

Referent: Professor Dr. med. W. Schmitt

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mündliche Prüfung abgelegt am 2. November 1973

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Zur Einführung:	
Der Weg zur modernen psychiatrischen Pharmakotherapie	3
II. Das Präparat IB 503. Problemstellung und Methodik	7
III. Klinische Wirkung	10
A) Schizophrenie	11
1) Diagnosen	11
2) Dauer der Behandlung	11
3) Medikation	12
a) Applikation	12
b) Dosierung	12
c) Zusätzliche Medikation	14
4) Erfolg der Behandlung	14
5) Beeinflussung von Wahnsyndromen	16
6) Die Wirkung von IB 503 auf formale Denkstörung	25
7) Die Wirkung von IB 503 auf Sinnestäuschungen	29
8) Beeinflussung der Verstimmungen und Gefühlsstörungen	32
9) Auswirkung von IB 503 auf psychomotorische Störungen	44
B) Zyklothymie	45
1) Diagnosen	45
2) Dauer der Behandlung	46
3) Medikation	46
a) Verteilung	46
b) Höhe der Dosierung	47
4) Erfolg der Behandlung	47
5) Formale Denkstörungen: Liste der SRQ	48

Seite

6) Die SRQ bei Verstimmungen/Gefühlsstörungen 49

7) Psychomotorische Störungen, SRQ 50

C) Abnorme Persönlichkeiten und abnorme Erlebnisreaktionen 51

1) Dauer der Behandlung 51

2) Medikation 52

a) Häufigkeit 52

b) Höhe 52

3) Wirkung auf Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen 52

4) Wirkung auf Verstimmungen und Gefühlsstörungen 53

5) Somatischer Befund 55

D) Wirkung von IB 503 auf körperlich begründbare Psychosen (einschließlich Wochenbettpsychosen) 56

1) Dauer der Behandlung 56

2) Medikation 56

a) Verteilung der Dosen 56

b) Art der Verabfolgung 57

c) Höhe der Dosierung 57

3) Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen 57

4) Wahn 58

5) Sinnestäuschungen 58

6) Verstimmung und Gefühlsstörungen 59

7) Psychomotorische Störungen 60

8) Somatischer Befund 60

IV. Nebenwirkungen und Begleitwirkungen 61

V. Zusammenfassung 64

Literatur 69

I. Zur Einführung

Der Weg zur modernen psychiatrischen Pharmakotherapie

Der Gebrauch psychotroper Substanzen durch den Menschen hat eine lange Geschichte. Zusammenfassend werden im folgenden in Anlehnung an W. PÖLDINGER die geschichtlichen Stationen aufgezeigt: Schon im 8. Jh. v. Chr. wurde Haschisch von den Assyrern im Zusammenhang mit mythologischen Riten verwandt. Als Geschenk der Göttin Ceres betrachtete der Mensch den Mohn und damit das Opium, das ihn von Schmerz und Leid befreien sollte. Albrecht von Haller beschrieb in den Jahren 1773 - 1777 als erster die psychotrope Wirkung des Opiums wissenschaftlich, und zwar im Zusammenhang eines Selbstversuches bezüglich seiner Wirkung auf Altersdepressionen. Im Jahre 1892 unternahm KRAEPELIN eine erste systematische wissenschaftliche Untersuchung verschiedener Pharmaka, so des Morphiums, Tees, Alkohols, Äthers, Chloraldehyds und des Paraldehyds und beschrieb sie in seiner Abhandlung "Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel". Er gilt somit als Begründer der Pharmakopsychologie.

1499 brachte Bernardino de Sahagun die Kakteenwurzel Peyotl von Amerika nach Europa. LEWIN unterzog diese 1888 den ersten pharmakologischen Versuchen. Die beiden Amerikaner PRENTISS und MORGAN sprachen nach ersten experimentellen Untersuchungen am Menschen im Jahre 1895 von "eindrucksvollen Farberlebnissen bei geschlossenen Augen". Dem Chemiker SPAETH gelang 1918 erstmals die Reindarstellung des Wirkstoffs: des Meskalins.

Die erste Bekanntschaft mit dem LSD machte 1943 der Chemiker A. HOFMANN in Basel, als er zufälligerweise in Versuchen mit Mutterkornalkaloiden dessen Wirkung als Anregung der Phantasie, Schwindelgefühle sowie phantastische Bilder im Dämmerzustand wahrnahm. Die ersten genauen Untersuchungen kamen von dem Psychiater STOLL an der Universitätsklinik Zürich.

Die Struktur des Wirkstoffes des mexikanischen Zauberpilzes Teonanacatl (= Psilocybin), von den Azteken das "Fleisch des Gottes" genannt, klärteA. HOFMANN auf.

1959 berichteten GNIRSS und RÜMMELE über die ersten Untersuchungen mit Psilocybin an der Psychiatrischen Universitätsklinik Basel.

Nur wenige dieser Psychodysleptika fanden Eingang in die psychiatrische Therapie, wobei bestimmte Eigenschaften genutzt werden; so ermöglichen oder verstärken sie teilweise die affektive Entäußerungsfähigkeit vor allem gehemmter Patienten in der Psychotherapie.

Die 1937 von CERLETTI und BINI in Rom eingeführte Elektrokrampftherapie ging von der Beobachtung von STRANSKY (1932) aus, daß eine Besserung der Schizophrenie nach Stromunfällen auftrat.

Mit der Einführung des Chlorpromazins im Jahre 1952 ist der Beginn der modernen psychiatrischen Pharmakotherapie der Psychosen anzusetzen. Dieses Präparat war ursprünglich von LABORIT und HUGENARD in die Narkosetechnik eingeführt worden ("artifizielle Hibernation"). Chlorpromazin wurde dann auch von HAMON et al. zur Behandlung manischer Phasen eingesetzt. DELAY et al. verwendeten Chlorpromazin

zur Behandlung verschiedener Psychosen und versuchten, dessen verschiedene Wirkungsqualitäten gegeneinander abzugrenzen.

Kurze Zeit danach wurde von WEBER in Wien Reserpin zur Behandlung von Psychosen eingeführt.

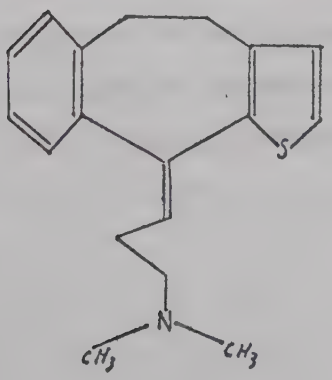
Ebenfalls 1952 fand das Iproniazid, ein Tuberkulostaticum, Eingang in die Psychopharmakotherapie, nachdem ROBIZEK et al. seinen Einfluß auf die Stimmungslage bei Tuberkulosekranken beobachtet hatten. ZELLER et al. wiesen die monoaminooxydasehemmende Wirkung von Iproniazid nach.

Imipramin wurde 1957 von KUHN als Antidepressivum erkannt. Auf dem zweiten internationalen Kongreß des Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum in Zürich im Jahre 1957 wurde für Beruhigungsmittel vom Typ des Chlorpromazins der Begriff"Neuroleptika" (gleich "Neuroplegika") eingeführt. SCHMIDLIN schlug damals für die vorwiegend stimmungsaufhellenden Antidepressiva vom

Typ des Imipramins den Begriff "Thymoleptika" vor. Für Psychopharmaka vom Typ des Iproniazid (Monoaminooxydasehemmer) einigte man sich auf den Begriff "Thymeretica".

II. Das Präparat IB 503. Problemstellung und Methodik

Aus der Gruppe der trizyklischen Psychopharmaka wurde uns das Präparat IB 503 zur Prüfung übergeben. Chemisch weicht das Präparat von den bekannten Psychopharmaka durch einen Thiophenring statt eines Benzolrings im Grundgerüst ab. Im Übrigen ist der trizyklische Grundkörper wie bei Amitriptylin durch eine Dimethylaminopropyliden-Seitenkette substituiert. Die chemische Formel sieht also folgendermaßen aus:



Von der pharmakologischen Prüfung ist bekannt, daß das Präparat leicht sedierend und neuroleptisch wirkt, und zwar an der Maus und Ratte stärker als Amitriptylin, jedoch schwächer als Chlorpromazin. Kataleptische Eigenschaften fehlen, die Reserpin- und Tetrabenazinwirkung wird antagonisiert, die Noradrenalinwirkung am Blutdruck des Hundes wird potenziert. Außerdem ist sowohl eine periphere (Mydriasis, Salivationshemmung) als auch zentrale (Tremorhemmung, RS-86-Antagonismus) anticholinergische Wirkung nachzuweisen. In seiner zentral anticholinergischen Wirkung verhält sich IB 503 etwa wie Amitriptylin. Ferner wurden eine histaminhemmende und antikonvulsive Wirkung nachgewiesen.

Damit gewinnt das Präparat insofern besonderes Interesse, als es eine eigentümliche Kombination von aktivierenden und neuroleptischen Wirkungskomponenten besitzt. Die klinische Prüfung dürfte sich demnach nicht auf den Einsatz bei depressiven Syndromen beschränken, sondern sollte auch auf schizophrene und andere psychomotorisch bewegte Syndrome ausgedehnt werden.

IB 503 wurde ausschließlich oral appliziert. Die uns zur Verfügung stehenden Tabletten hatten einen Wirkstoffgehalt von 20 und 100 mg. Durch zunächst orientierende Versuche zur Ermittlung der optimalen Dosis stellte sich heraus, daß die aus den pharmakologischen Untersuchungsergebnissen prognostizierte antidepressive Wirkung am deutlichsten bei einer Tagesdosis von 60 bis 120 mg, die "antischizophrene" Wirkung (d. h. die neuroleptische Wirkung mit gutem halluzinoprivem und antiparanoidem Effekt ohne exzessive Sedierung) bei einer Tagesdosis um 300 mg darstellbar ist. Für psychomotorisch erregte Syndrome sind Dosierungen zwischen 500 und 1000 mg pro Tag als notwendig befunden worden.

Die Untersuchungsergebnisse wurden regelmäßig auf dokumentationsgerechten Belegen registriert. Die Aufzeichnung der Anamnese, des psychischen und körperlichen Befundes erfolgte durch das AMP-System. Es wurden außerdem eine Reihe von psychophysischen Daten registriert, ferner stichprobenhaft Blutbild, Transaminase, Blutzuckertagesprofil, Serumelektrophorese und Blutdruckverhalten usw. aufgezeichnet. Als Stichtage galten jeweils der Tag vor

Behandlungsbeginn (Tag 0), dann der 1., 3., 5., 10., 20. usw. Tag während des Behandlungsverlaufs. Als Datenträger wurden 80spaltige Maschinenlochkarten verwendet.

III. Klinische Wirkung

Die pharmakologische Prüfung im Tierversuch und ihre beschriebenen Ergebnisse lassen vermuten, daß IB 503 auf Grund der zu erwartenden neuroleptischen Wirkungskomponente einerseits und der stimmungsaufhellenden Wirkungskomponente andererseits sowohl für die Behandlung schizophrener Zustandsbilder als auch endogener Depressionen geeignet erscheint. Darüber hinaus ist es von Interesse, inwieweit das Medikament den Verlauf und die Dauer psychopathologischer Zustandsbilder, abnormer Erlebnisreaktionen und körperlich begründbarer Psychosen mit paranoider bzw. depressiver Färbung beeinflußt.

Behandelt wurden 60 Patienten. Davon litten 34 Patienten an Schizophrenie, 7 an Zyklothymie, 14 waren Psychopathen

bzw. hatten abnorme Erlebnisreaktionen, fünfmal handelt es sich um eine körperlich begründbare Psychose.

A) Schizophrenie

Die Diagnosen der 34 Schizophrenen verteilen sich wie folgt:

1) Diagnosen

	Anzahl		
	männl.	weibl.	ges.
Schizophrenia simplex	2	2	4
Hebephrenie	3	-	3
Paranoid-halluzinatorische Schizophrenie	17	3	20
Coenästhetische Schizophrenie	-	3	3
Schizophrener Defektzustand	1	1	2
Pfropfschizophrenie	2	-	2

2) Dauer der Behandlung

Die Behandlungsdauer betrug 5 bis 73 Tage. Im einzelnen war die Behandlungsdauer wie folgt:

Anzahl der Tage	Anzahl der Patienten
bis zu 5	1
bis zu 20	1
bis zu 25	5
bis zu 30	5
bis zu 35	1
bis zu 40	5
41 und mehr	16

In allen 34 Fällen erfolgte die Behandlung stationär.

3) Medikation

a) Applikation

In 32 Fällen erfolgte die Applikation des Medikamentes dreimal pro Tag in gleichen Dosen. Bei zwei Patienten war die Dosis abends höher angesetzt.

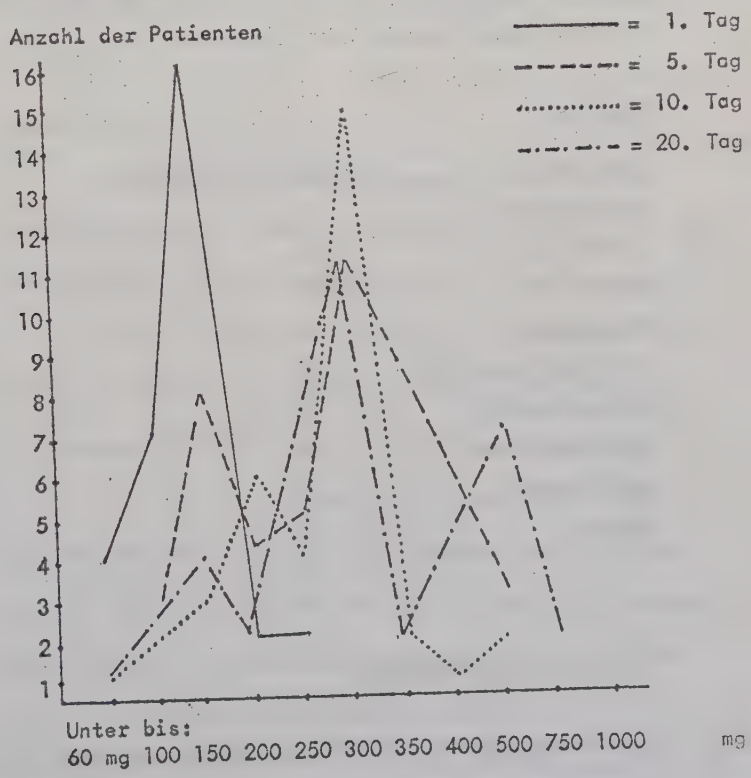
b) Dosierung

Die Tagesdosis schwankte zwischen 120 mg und 1050 mg.

Die Abbildung 1 stellt die Anzahl der Personen zu der Tagesdosis in Beziehung. Wie aus dieser Verteilungskurve zu

ersehen ist, liegt ein Gipfel bei 150, der andere bei 300 mg. Die über 400 mg liegenden Dosierungen waren bei den katatonen und maniformen schizophrenen Syndromen erforderlich geworden.

Abbildung 1:



c) Zusätzliche Medikation

Bei 12 Patienten erfolgte zusätzlich eine Elektrokrampftherapie. Diese Behandlungen verliefen komplikationslos und erforderten keine Änderung der sonst bei der Heilkrampfbehandlung üblichen Prämedikation und keine Erhöhung der Stromstärke. Eine Übersicht über die zusätzliche medikamentöse Therapie gibt Tabelle 1.

Tabelle 1:

Medikamente	Anzahl der Personen
Neuroleptika	20
Tranquillizer	14
Hypnotika	13
Analgetika	1
Antiparkinsonmittel	13
Antikonvulsiva	2
Kreislaufmittel	6
Antibiotika	1
Hormone	4

4) Erfolg der Behandlung

Eine Aussage über den Erfolg der Behandlung nach 30 Tagen ergibt sich aus Tabelle 2.

Tabelle 2:

Ergebnis	Anzahl der Personen
sehr guter Erfolg	9
befriedigender Erfolg	7
kein Erfolg	16
Verschlimmerung	2

Bei einer Person konnte die Arbeitsfähigkeit schon nach 30 Tagen erreicht werden.
Die Tabelle 2 stellt eine globale Beurteilung des Behandlungserfolges dar.

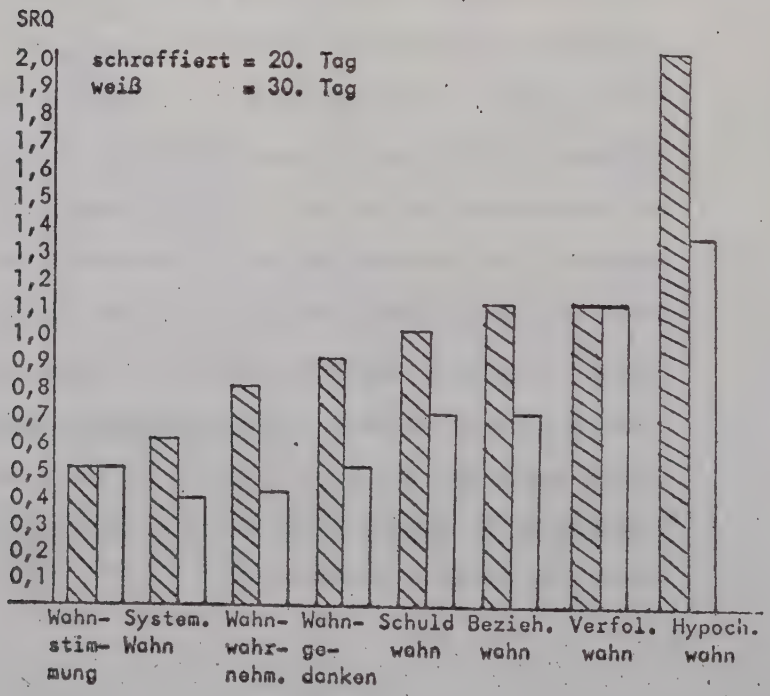
Zur differenzierten Aussage bedarf es freilich detaillierterer Auskünfte über die Wirkung auf einzelne Symptome. Hierzu bedienen wir uns der von BENTE, ENGELMEIER, HEINRICH, HIPPIUS und SCHMITT beschriebenen Methode zur Ermittlung des Symptom-Remission-Quotienten (SRQ). Wir verweisen zunächst auf die Liste der Symptom-Remission-Quotienten. Diese Auswertung der Pharmakonwirkung auf die einzelnen Symptome erlaubt ein ungefähres Urteil über das Wirkungsspektrum einer psychotropen Substanz bereits bei relativ kleiner Stichprobe. Die Darstellung des SRQ ist sowohl tabellarisch (z. B. Tab. 3) als auch graphisch (z.B.Abb.2) möglich und gleich eindrucksvoll.

5) Tabelle 3: Beeinflussung von Wahnsyndromen

SRQ für die Symptomgruppe "Wahn":

Tag:	0	1	3	5	10	20	30
Wahnstimmung	1,00	1,00	0,83	0,83	0,83	0,50	0,50
Wahnwahrnehmung	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,80	0,40
Wahngedanken	1,00	1,09	1,09	1,09	0,90	0,90	0,54
System. Wahn	1,00	0,80	0,90	0,90	0,70	0,60	0,40
Schuldwahn	1,00	1,25	1,25	1,25	0,75	1,00	0,75
Hypochondr.Wahn	1,00	1,33	2,00	2,00	1,66	2,00	1,33
Beziehungswahn	1,00	1,16	1,16	1,00	1,00	1,16	0,66
Verfolgungswahn	1,00	1,22	1,22	1,33	1,22	1,00	1,00

Abbildung 2:



Zur Verdeutlichung seien diese Darstellungen noch einmal beschrieben:

Bis zum 20. Behandlungstag konnte eine positive Beeinflussung - wie Tabelle 3 und Abbildung 2 zeigen - bei Wahnstimmung (auf 50 %), bei systematisiertem Wahn (auf 60 %), bei Wahnwahrnehmung (auf 80 %), bei Wahngedanken (auf 90 %) festgestellt werden. Der Schuldwahn (100 %) und der Verfolgungswahn (100 %) blieben unbeeinflußt, während bei Beziehungswahn (116 %) und hypochondrischem Wahn (200 %) Exazerbationen auftraten. Die für Schuldwahn und Beziehungswahn am 20. Tag noch negative Bilanz wurde am 30. Tag positiv. Der Schuldwahn fiel auf einen SRQ von 0,75, der Beziehungswahn sogar von 0,66 zurück. Ebenso ging der SRQ bei systematisiertem Wahn und Wahnwahrnehmung auf je 0,40, von Wahngedanken auf 0,54 zurück; Wahnstimmung (0,50) und Verfolgungswahn (1,00) blieben konstant. Der hypochondrische Wahn zeigte am 30. Tag mit einem SRQ von 1,33 eine deutliche Therapieresistenz.

Und nunmehr die Interpretation: Mit Ausnahme von Verfolgungswahn und hypochondrischem Wahn trat eine mäßige bis

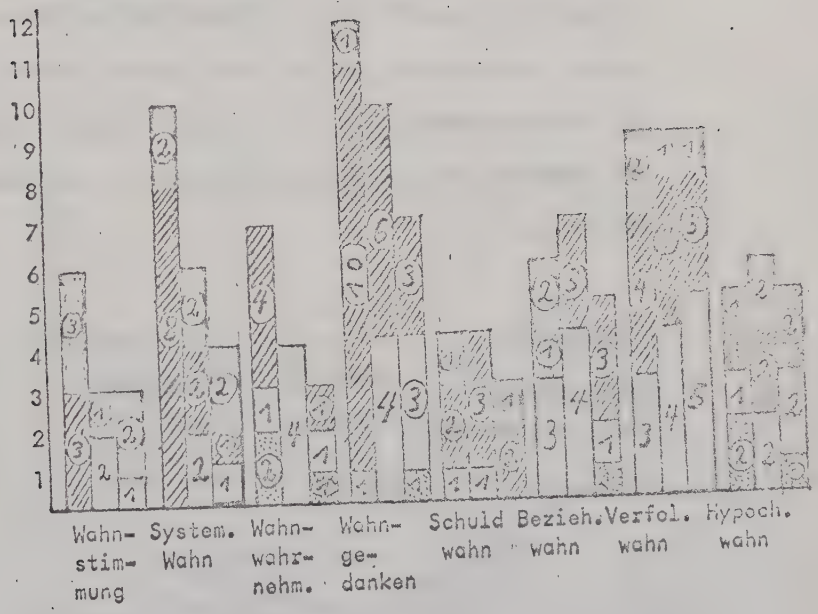
deutliche Besserung im Sinne einer Symptomrückbildung spätestens bis zum 30. Behandlungstag bei allen übrigen Wahnformen auf, wie sie sich im SRQ widerspiegelt.

Die Aussagen der SRQ bedürfen, da sie sich nur, wie schon erwähnt, auf Voll-Remissionen beziehen, einer Nuancierung. Dies geschieht in Abbildung 3, die über den 20. und 30. Behandlungstag sowie den Zeitpunkt vor der Behandlung Auskunft gibt, indem die Symptome "gewogen" werden. Es genügt also nicht die Entscheidung zwischen "vorhanden" und "nicht vorhanden"; es wird darüber hinaus berücksichtigt, wie stark das jeweilige Symptom ausgeprägt ist.

Aus der nun folgenden Abbildung 3 geht hervor, daß sich bei dem zunächst scheinbar unbeeinflußbaren Verfolgungswahn eine deutliche Verlagerung im Ausmaß des Wahns zu geringerer Intensität hin vollzog.

Im einzelnen ist dazu zu sagen: Die Zahl der erkrankten Personen blieb mit 9 konstant; die Zunahme der leichteren Fälle ging ausschließlich zu Lasten der ursprünglich "mittleren" und "schweren" Symptomatik. Damit ist für den

Abbildung 3:



Zeichenerklärung:

= stark ausgeprägt

= mittel "

= leicht "

= fraglich vorhanden

"Verfolgungswahn" eine Tendenz zur Teilremission erwiesen.

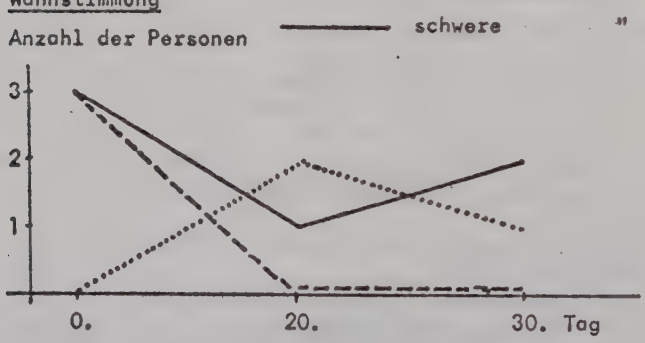
Beim "hypochondrischen Wahn" liegen die Verhältnisse ähnlich.

Wie Abbildung 2 zeigte, waren Wahnstimmung, systematisierter Wahn, Wahnwahrnehmungen und Wahngedanken und spätestens bis zum 30. Tag Schuldwahn und Beziehungswahn gut beeinflußbar im Sinne einer totalen Rückbildung. Die folgenden Abbildungen (4 - 7) sollen Auskunft über das Verhalten der gewichteten Symptome unter der Therapie geben.

Abbildung 4:

Wahnstimmung

Anzahl der Personen

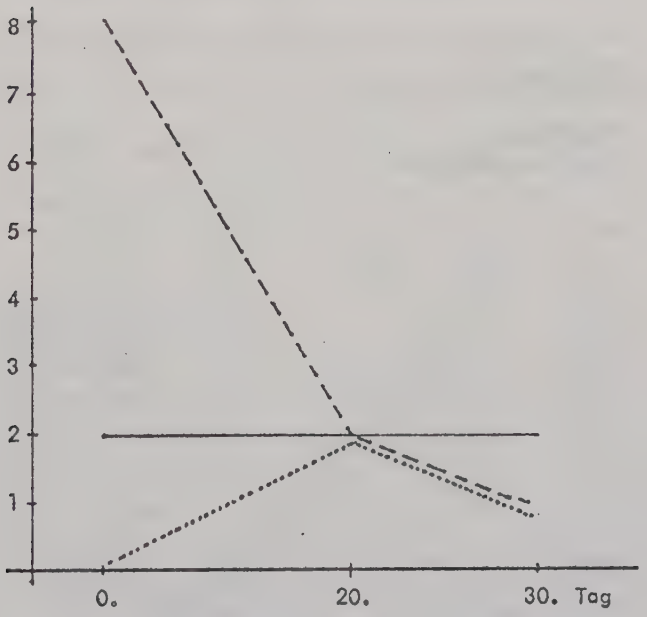


Die Wahnstimmung mit dem am 30. Tag günstigen SRQ von 0,5 weist, wie die absoluten Zahlen zeigten, eine zusätzliche Beeinflußbarkeit dadurch auf, daß die Anzahl der Personen mit schwer ausgeprägter Symptomatik von 3 auf 2 abnimmt. Damit drückt sich die Teilremission in einer Abnahme von schwerer auf leichte Wahnstimmung aus.

Abbildung 5:

Systematisierter Wahn

Anzahl der Personen



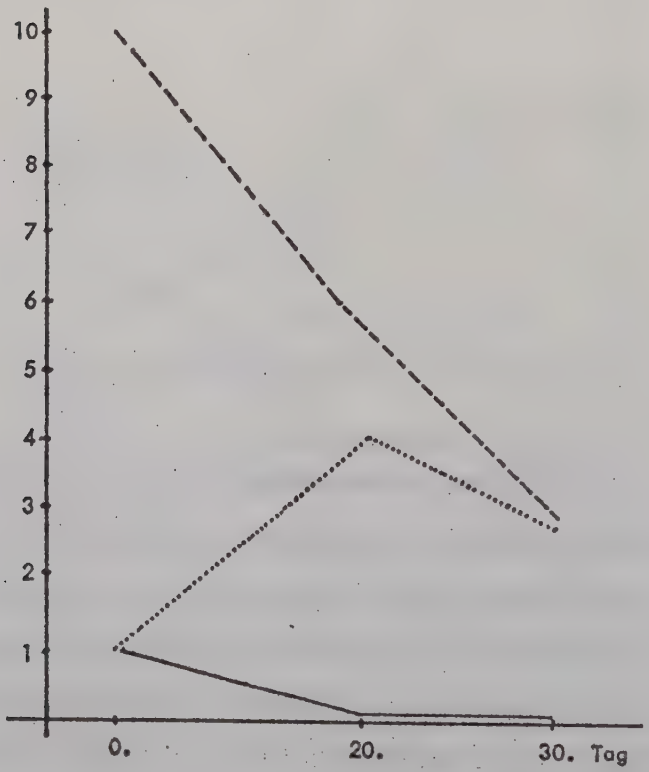
Für den systematisierten Wahn gilt: Die Zahl der schweren Fälle bleibt mit 2 konstant, die Anzahl der mittelschweren Fälle ging von 8 auf 1 zurück. In dem neu hinzugekommenen einen leichten Fall drückt sich wiederum eine Teilremission aus, und zwar darin, daß anfänglich kein Fall mit leicht ausgeprägter Symptomatik vorhanden war: Der diesmal er-

reichte SRQ von 0,4 läßt sich ausschließlich auf die Abnahme von ursprünglich 10 unter systematisiertem Wahn leidenden Patienten auf 4 zurückführen.

Abbildung 6:

Wahngedanken

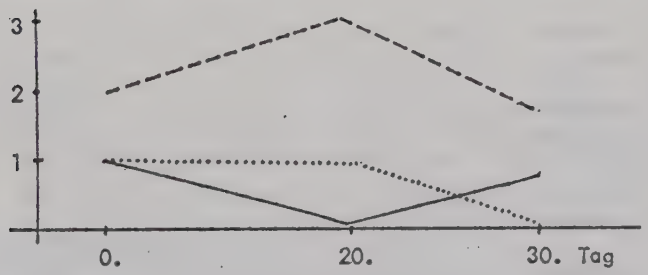
Anzahl der Personen



Teilremissionen im definierten Sinne ergeben sich auch, wie die Abbildung 6 zeigt, bei Wahngedanken. Die Vollremission stand mit dem SRQ von 0,54 am 30. Tag fest. Von den am 30. Tag leicht unter Wahngedanken stehenden Patienten gehen zwei zu Lasten von mittelschwer ausgeprägten Symptomen und einer zu Lasten der schwer ausgeprägten Symptomatik.

Abbildung 7:

Schuldwahn



Ähnlich wie bei Wahnwahrnehmung erschöpft sich beim Schuldwahn das Ergebnis der Therapie mit IB 503 bis zum 30. Behandlungstag lediglich im SRQ von 0,75. Teilremissionen treten nicht auf (Abb. 6).

Zur Übersicht fassen wir die aus den graphischen Darstellungen gewonnenen Ergebnisse noch einmal tabellarisch zusammen. Dabei sollen Voll- und Teilremissionen gleichzeitig aufgeführt werden.

Tabelle 4:

Voll- und Teilremissionen bei Wahn

	Voll-remissionen	Teilremissionen von: schwer auf mitt.	mittel auf leicht bzw. fragl.	schwer auf leicht bzw. fragl.
Wahn-stimmung	3	-	-	1
System. Wahn	6	-	1	-
Wahnwahr-nehmung	3	-	-	-
Wahnge-danken	5	-	3	1
Schuld-wahn	1	-	-	-
Verfol-gungs-wahn	0	-	1	1
Hypo-chondr. Wahn	0	1	-	-

6) Die Wirkung von IB 503 auf formale Denkstörungen bei Schizophrenie

Die Auswirkung von IB 503 auf formale Denkstörungen geht aus Tabelle 5 hervor, in der die SRQ von Tag 0 bis Tag 30 aufgeführt sind.

Tabelle 5:

SRQ bei formalen Denkstörungen

	Tag 0	1	3	5	10	20	30
Gehemmt	1,00	1,00	1,00	0,80	0,60	0,80	0,60
Gesperrt	1,00	1,00	0,80	0,60	0,60	0,60	0,60
Ideenflüchtig	1,00	1,66	1,66	1,66	1,66	1,33	0,66
Zerfahren	1,00	1,05	1,05	1,00	0,77	0,77	0,50
Gedankenab-reißen	1,00	1,00	1,12	1,12	1,00	0,50	0,25

Teilremissionen

Wie schon vorher bei der Auswertung der Wirkung von IB 503 auf "Wahn"-Symptome herausgestellt wurde, reicht die Liste der SRQ alleine nicht aus, um vollständige Aussagen über Wert oder Unwert des Pharmakons zu treffen. Auch hier soll deshalb die Mitteilung der SRQ entsprechend ergänzt werden.

In den folgenden Tabellen wird wieder mit den absoluten Zahlenangaben eine Gewichtung der Symptome vorgenommen.

Tabelle 6:

Rückbildung von "gehemmtem Denken"

Tag	leicht	mittel	schwer	gesamt
1	3	2	-	5
3	3	2	-	5
5	2	2	-	4
10	2	1	-	3
20	2	2	-	4
30	3	-	-	3

Tabelle 5 zeigt an Hand der SRQ einen Rückgang des Symptoms "gehemmtes Denken" um 40 %. Die Tabelle 6 zeigt fernerhin, daß sich in den restlichen 60 % ausschließlich leichte Fälle repräsentieren, während die ursprünglich vorhandenen 2 mittelschweren Fälle am Tag 0 nach 30 Tagen Behandlung in der Tabelle nicht mehr erscheinen.

Tabelle 7:

Rückbildung bei "gesperrtes Denken"

Tag	leicht	mittel	schwer	gesamt
0	3	2	-	5
1	3	2	-	5
3	2	3	-	5
5	3	1	-	4
10	2	1	-	3
20	2	1	-	3
30	2	1	-	3

Ähnliche Aussagekraft wie Tabelle 6 für "gehemmt", hat Tabelle 7 für "gesperrt". Der in Tabelle 5 aufgeführte Rückgang des Symptoms um 40 % berücksichtigt nur den Rückgang der absoluten Zahl der Patienten, die "gesperrt" waren, von der Zahl 5 am Tage 0 auf 3 am 30. Behandlungstage. Die ursprüngliche Zusammensetzung aus 3 leichten und 2 mittelschweren Fällen erfährt am 30. Behandlungstag eine Änderung sowohl durch die Abnahme eines leichten Falles auf 2 und eines mittelschweren Falles auf 1.

Tabelle 8:

Rückbildung des Symptoms "zerfahrenes Denken"

Tag	leicht	mittel	schwer	gesamt
0	3	7	8	18
1	4	7	8	19
3	5	7	7	19
5	5	7	6	18
10	4	6	4	14
20	6	5	3	14
30	5	3	1	9

Erfährt der SRQ mit 0,5 ein relativ günstiges Ergebnis am 30. Behandlungstag, wie wir aus Tabelle 5 sehen konnten, so zeigt Tabelle 8 zusätzlich Teilremissionen. Von den ursprünglich 8 stark ausgeprägten Symptomen erscheint am 30. Behandlungstag noch 1 schwer, von den 7 mittelschwer ausgeprägten sind nur noch 3 mittelschwer ausgeprägt.

Zwei Teilremissionen drücken sich in der Zunahme von ursprünglich 3 auf 5 leichte Fälle aus.

Tabelle 9:

Rückbildung bei "Gedankenabreißen"

Tag	leicht	mittel	schwer	gesamt
0	3	4	1	8
1	2	5	1	8
3	4	4	1	9
5	5	3	1	9
10	4	3	1	8
20	2	-	4	6
30	1	-	-	1

Tabelle 9 gibt Auskunft über den Rückgang des Symptoms "Gedankenabreißen". Der SRQ war mit 0,25 (siehe Tabelle 5) sehr günstig. Die Tabelle 9 zeigt, daß am 30. Behandlungstag nur noch 1 Fall von leicht ausgeprägter Symptomatik von den ursprünglich 8 vorhandenen Fällen vorliegt.

7) Die Wirkung von IB 503 auf Sinnestäuschungen bei Schizophrenie

Tabelle 10:

SRQ bei "Sinnestäuschungen"

Tag	0	1	3	5	10	20	30
Stimmenhören	1,00	1,00	1,10	1,20	1,20	1,00	0,70
and.akust.Halluz.	1,00	1,00	1,50	1,00	o,50	1,00	0,50
Körperhalluzinationen	1,00	1,00	1,00	1,00	0,85	1,00	0,57
opt.Halluzinationen	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,50

Wie aus Tabelle 10 hervorgeht, zeigt die Beeinflußbarkeit bei "Stimmenhören" eine merkliche Resistenz. Das vorübergehende Ansteigen des SRQ auf 1,10 bzw. 1,20 dürfte auf 2 Gründe zurückzuführen sein: einmal könnte der schizophrene Prozeß bei manchen Kranken erst später den Höhepunkt erreicht haben; zum anderen läßt Tabelle 11 aber den Schluß zu, daß das unter der Spalte "Fraglich vorhandene" Stimmenhören sich später an Hand wiederholter Explorationen als sicher erwies. Da "fraglich vorhanden" bei der Ermittlung der SRQ nicht mitberücksichtigt wird, ergibt sich zwangsläufig ein Anstieg des SRQ, wenn sich das Symptom später als sicher vorhanden herausstellt.

Teilremissionen

Tabelle 11:

Rückbildung des Symptoms "Stimmenhören"

Tag	fraglich	leicht	mittel	schwer	gesamt
0	4	-	8	2	10 (+ 4?)
1	3	-	6	4	10 (+ 3?)
3	1	2	7	2	11 (+ 1?)
5	-	2	8	2	12
10	-	3	7	2	12
20	-	2	5	3	10
30	-	2	2	3	7

Tabelle 12:

Rückbildung des Symptoms "Körperhalluzination"

Tag	fraglich	leicht	mittel	schwer	gesamt
0	2	-	4	3	7 (+ 2?)
1	3	-	4	3	7 (+ 3?)
3	2	2	3	2	7 (+ 2?)
5	1	2	4	1	7 (+ 1?)
10	1	1	3	2	6 (+ 1?)
20	-	1	3	3	7
30	-	1	2	1	4

Der SRQ bei Körperhalluzinationen von 0,57 am 30. Behandlungstag erwies sich als mäßig beeinflußbar (siehe Tabelle 10).

8) Beeinflussung der Verstimmungen und Gefühlsstörungen bei Schizophrenie

Tabelle 13:
SRQ bei Verstimmungen und Gefühlsstörungen

Tag	0	1	3	5	10	20	30
Ratlos	1,00	1,00	1,33	1,11	1,11	0,88	0,88
Affektarm	1,00	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20
Gefühl der Gefühllosigk.	1,00	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,00
Störung der Vitalgefühle	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00
Deprimiert	1,00	0,90	1,00	1,00	1,00	0,70	0,60
Verzweifelt	1,00	1,00	1,00	1,00	1,50	1,50	0,50
Ängstlich	1,00	1,11	1,11	1,22	1,22	1,00	1,22
Euphorisch	1,00	1,00	0,77	0,88	1,00	1,00	0,66
Gespannt	1,00	1,27	1,36	1,45	1,36	1,27	0,90
Innerlich unruhig	1,00	1,13	1,46	1,60	1,40	1,13	0,80
Jammerig	1,00	1,00	1,16	1,16	1,50	1,16	1,16
Läppisch	1,00	1,10	1,10	0,90	0,90	1,00	0,70
Insuffizienz-gefühl	1,00	0,83	0,83	0,83	0,83	0,83	0,83
Schuldgefühl	1,00	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00

Aus Tabelle 13 wird ersichtlich, daß die einzelnen Symptome bei Verstimmungen und Gefühlsstörungen in unterschiedlicher Weise beeinflußt werden.

Tabelle 14:

Rückbildung von "Ratlosigkeit"

Tag	fraglich	leicht	mittel	schwer	gesamt
0	-	3	2	4	9
1	-	6	2	3	11
3	-	6	4	2	12
5	-	7	2	1	10
10	-	6	1	3	10
20	-	3	3	2	8
30	-	4	4	-	8

Das mäßige Ergebnis hinsichtlich der Beeinflußbarkeit von "Ratlosigkeit" durch IB 503, das sich am 30. Behandlungstag in einem SRQ von 0,88 ausdrückt (vgl. Tabelle 13), täuscht allerdings darüber hinweg, daß es zusätzlich zu Teilremissionen gekommen ist (Tabelle 14). Denn nach 30 Tagen gibt es keine Fälle mehr mit "schwerer" Ratlosigkeit. Die noch vorhandenen 8 Symptome setzen sich aus 4 "leichten" und 4 "mittelschwer" ausgeprägten Störungen zusammen.

Tabelle 15:

Rückbildung des Symptoms "Gefühlsverarmt-Affektarm"

Tag	fraglich	leicht	mittel	schwer	gesamt
0	-	-	4	1	5
1	-	-	5	1	6
3	-	-	5	1	6
5	-	-	5	1	6
10	-	-	5	1	6
20	-	1	4	1	6
30	-	1	4	1	6

Keinen Effekt auf "Gefühlsverarmt-Affektarm" zeigt das Prüfpräparat bei unserem Patientengut (siehe Tabelle 13 und 15).

Tabelle 16:

Rückbildung des Symptoms "Deprimiert/traurig"

Tag	fraglich	leicht	mittel	schwer	gesamt
0	-	4	4	2	10
1	-	4	4	1	9
3	-	3	5	2	10
5	-	4	4	2	10
10	-	5	1	4	10
20	-	2	1	4	7
30	-	2	3	1	6

Die Zahl der Patienten, die das Symptom von "deprimiert/traurig" aufwiesen, sank bis zum 30. Behandlungstag von insgesamt 10 auf 6, was einem SRQ von 0,60 entspricht (vergleiche Tabelle 13 und 16).

Tabelle 17:

Rückbildung des Symptoms "Ängstlich"

Tag	fraglich	leicht	mittel	schwer	gesamt
0	-	4	4	1	9
1	-	4	5	1	10
3	-	4	5	1	10
5	-	5	6	-	11
10	1	5	5	1	11 + 1?
20	-	3	5	1	9
30	-	4	6	1	11

Auf das Symptom "ängstlich" hatte IB 503 keinen Einfluß. Vielmehr trat eine Verschlimmerung ein, die sich in der Zunahme der Patienten mit Ängstlichkeit bis zum 30. Behandlungstag von 9 auf 11 (Tabelle 17) und im SRQ von 1,22 (Tabelle 13) widerspiegelt.

Tabelle 18:

Rückbildung des Symptoms "Euphorisch/gehoben"

Tag	fraglich	leicht	mittel	schwer	gesamt
0	-	1	4	4	9
1	-	-	5	4	9
3	-	-	3	4	7
5	-	2	3	3	8
10	-	6	2	1	9
20	-	5	3	1	9
30	1	6	-	-	6 + 1?

Tabelle 18 zeigt eindeutig einen stetigen Rückgang des Schweregrades der unter "gehobener Stimmung" stehenden Patienten. Zwar scheint der SRQ von 0,66 (siehe Tabelle 13) nur für einen mäßigen Erfolg zu sprechen; die Verlagerung von "schwerer" zu "leichter" Symptomatik weist dagegen auf "Teilremissionen" (Tabelle 18) hin.

Tabelle 19:

Rückbildung des Symptoms "gespannt"

Tag	fraglich	leicht	mittel	schwer	gesamt
0	-	3	7	1	11
1	-	6	6	1	14
3	-	6	8	1	15
5	-	9	6	1	16
10	-	10	2	3	15
20	-	7	4	3	14
30	-	3	4	3	10

Das Symptom "gespannt", das sich am 30. Behandlungstag mit einem SRQ von 0,90 darstellt, zeigt ein eigentümliches Verhalten im Verlauf der Behandlung mit IB 503 (Tabelle 19 und 13). Ein zunächst zügiges Ansteigen des Symptoms von ursprünglich 11 auf 16 am 5. Behandlungstag macht unter der weiteren Behandlung einem allmählichen Rückgang auf 10 am 30. Behandlungstag Platz.

Tabelle 20:

Rückbildung des Symptoms "Innerlich unruhig"

Tag	fraglich	leicht	mittel	schwer	gesamt
0	-	1	12	2	15
1	-	4	11	2	17
3	-	6	15	1	22
5	-	6	14	4	24
10	-	5	13	3	21
20	-	6	7	4	17
30	-	3	8	1	12

Bei "innerlich unruhig" war der SRQ am 30. Tag 0,80. Als bemerkenswert erweist sich auch hier, daß dem Ansteigen von ursprünglich 15 mit dem Gipfel von 24 am 5. Behandlungstag erneut ein Absinken auf 12 am 30. Tag folgt (Tabelle 20).

Tabelle 21:

Rückbildung des Symptoms "Jammerig, klagsam"

Tag	fraglich	leicht	mittel	schwer	gesamt
0	-	2	1	3	6
1	-	2	1	3	6
3	-	1	2	4	7
5	-	-	5	2	7
10	-	1	5	3	9
20	-	1	5	1	7
30	-	4	2	1	7

Wie Tabelle 21 zeigt, ist das Symptom "Jammerig-klagsam" durch IB 503 nicht beeinflußbar. Der SRQ zeigt im Gegenteil ein Ansteigen auf 1,16.

Tabelle 22:

Rückbildung des Symptoms "Läppisch"

Tag	fraglich	leicht	mittel	schwer	gesamt
0	-	1	6	3	10
1	-	1	6	3	10
3	-	1	7	2	10
5	-	1	6	2	9
10	-	1	7	1	9
20	-	4	5	1	10
30	-	2	4	1	7

Das Symptom "läppisch" bildet sich nur zögernd zurück. Das vor der Behandlung bei 10 Patienten nachweisbare Symptom (davon 1 x "leicht", 6 x "mittel", 3 x "schwer" ausgeprägt) ist am 30. Behandlungstag noch bei 7 Patienten anzutreffen.

Teilremissionen ergeben sich aus dem Vergleich der Schwere der Symptome am 0. und am 30. Behandlungstag (Tabelle 22).

Tabelle 23:

Rückbildung des Symptoms "Insuffizienzgefühle"

Tag	fraglich	leicht	mittel	schwer	gesamt
0	-	1	4	1	6
1	1	1	3	1	5 + 1?
3	-	1	3	1	5
5	-	2	2	1	5
10	-	1	4	-	5
20	-	3	2	-	5
30	-	4	1	-	5

Wenn auch der SRQ für Insuffizienzgefühle bis zum 30. Behandlungstag mit 0,83 als einem mäßigen Erfolgsergebnis darzustehen scheint, so wird doch die gute Beeinflußbarkeit dieses Symptoms aus Tabelle 23 ersichtlich. Sie zeigt, daß sich zunehmend eine Verlagerung des Schweregrades zu leichteren hin bis zum 30. Behandlungstag vollzieht. Somit ist bei Insuffizienzgefühlen 3 mal eine Teilremission zu verzeichnen.

Zusammenfassung der Wirkung von IB 503 auf Verstimmungen und Gefühlsstörungen

Eine sehr gute Wirkung entfaltete IB 503 auf die Symptome: "Gefühl der Gefühllosigkeit" (SRQ = 0,00) und "Störung der Vitalgefühle" (SRQ = 0,00). Gut bis mäßig gut ließen sich an Hand der oben aufgeführten Daten die Ergebnisse von den Symptomen:

"Verzweifelt",
"Deprimiert",
"Euphorisch",
"Läppisch",
"Insuffizienzgefühle",
"Innerlich unruhig" und
"Ratlos"

bezeichnen. - Als unbeeinflußbar bzw. im Sinne einer Verschlimmerung konnte aufgezeigt werden:

"Affektarm",
"Jammerig",
"Ängstlich",
"Gespannt" und
"Schuldgefühle".

9) Auswirkung von IB 503 auf psychomotorische Störungen

Besonders interessant dürfte sich die Betrachtung hinsichtlich der Wirkung des Präparates auf psychomotorische Störungen gestalten, erwähnten wir doch anfangs die eigentümliche Mischung der aus Tierversuchen bekannten aktivierenden und hemmenden Komponenten des Präparates.

Tabelle 24:

Die SRQ bei psychomotorischen Störungen

Tag	0	1	3	5	10	20	30
antriebsarm	1,00	1,14	1,14	1,00	1,14	1,00	0,85
antriebs-gehemmt	1,00	1,25	1,25	1,25	1,25	0,50	1,25
stuporös	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
antriebs-gesteigert	1,00	1,25	1,25	1,12	1,00	1,25	0,87
motorisch unruhig	1,00	1,00	1,00	0,88	0,88	1,00	1,00
manieriert	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00

Ergänzend zu den SRQ für "motorisch unruhig" und "manieriert" muß festgehalten werden, daß für diese Symptome Teilremissionen zu verzeichnen waren.

Die pharmakologischen Untersuchungen ließen, wie anfangs schon ausgeführt, die Erwartung zu, daß IB 503 über ein Wirkungsspektrum verfügt, das über aktivierende bis hin zu dämpfenden Qualitäten reicht. Die Zusammenfassung in Tabelle 25 bestätigt diese experimentell prognostizierten Eigenschaften des Präparates auch im klinischen Bereich.

Tabelle 25:

Unbeeinflußt	Beeinflußbar
Antriebsgehemmt	Antriebsarm
	Stuporös
	Antriebsgesteigert
	Motorisch unruhig
	Manieriert

B) Zyklothymie

1) Behandelt wurden 7 Patienten. Die Diagnosen verteilen sich wie folgt:

	männl.	weibl.
Manische Phase einer Zyklothymie	4	-
Depressive Phase einer Zyklothymie	2	1

2) Dauer der Behandlung

Die Behandlungsdauer betrug 15 - 69 Tage. Im einzelnen war sie wie folgt:

Anzahl der Patienten	Anzahl der Tage
1	bis zu 15
2	bis zu 20
1	bis zu 25
1	bis zu 40
2	über 40

In allen 7 Fällen erfolgte die Behandlung stationär.

3) Medikation

a) Verteilung der Dosen

In allen 7 Fällen wurde das Medikament dreimal pro Tag in gleichen Dosen verabfolgt.

b) Höhe der Dosierung

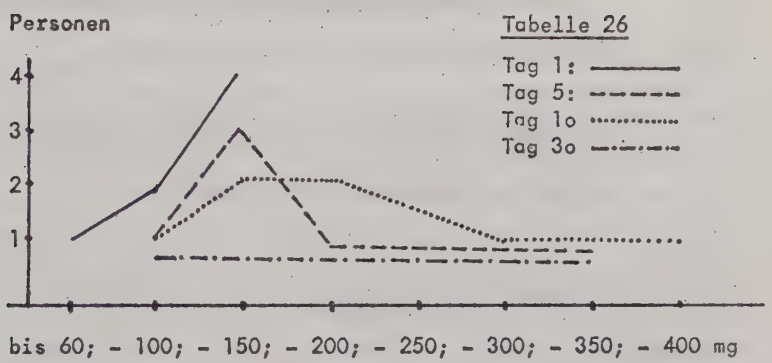


Tabelle 26 stellt die Tagesdosis zur Anzahl der Personen in Beziehung. Aus ihr geht hervor, daß ein Gipfel bei 150 mg liegt. Die darüberliegenden Dosen waren bei den manischen Formen der Zyklothymie notwendig geworden.

4) Erfolg der Behandlung

Tabelle 27 gibt Auskunft über das globale Behandlungsergebnis (Erfolg in 30 Tagen).

Tabelle 27

Erfolg	Anzahl der Patienten
sehr gut	5
befriedigend	1
keiner	1
Verschlimmerung	-

Bei 1 Patient konnte die Arbeitsfähigkeit schon nach 30 Tagen wiederhergestellt werden. 6 Patienten waren nach diesem Zeitpunkt noch arbeitsunfähig.

Nach dieser pauschal schon günstig anmutenden Aussage werden im folgenden die SRQ aufgeführt.

5) Formale Denkstörungen

Tabelle 28:

Liste der SRQ bei formalen Denkstörungen

	0.	1.	3.	5.	10.	20.	30. Tag
Ideenflüchtig	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,25	0,00
Zerfahren	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,50	0,00
Gedankenabreißen	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00

Tabelle 28 zeigt, daß sich die formalen Denkstörungen bei Zyklothymie als sehr gut beeinflußbar erwiesen haben. Unter einer unterschiedlichen Rückbildung der formalen Denkstörungen hinsichtlich Zeit und Ausmaß ist bis spätestens zum 30. Behandlungstag keine formale Denkstörung mehr nachweisbar.

6) Tabelle 29:

Die SRQ bei Verstimmungen/Gefühlsstörungen

Symptom/Anzahl		0.	1.	3.	5.	10.	20.	30.Tag
Deprimiert/traurig	3	1,00	1,00	1,00	1,33	0,33	0,66	0,66
Hoffnungslos/verzw.	1	1,00	1,00	1,00	2,00	0,00	1,00	1,00
Ängstlich	3	1,00	1,00	1,00	1,33	0,33	0,00	0,00
Gehoben/euphorisch	3	1,00	1,33	1,00	0,66	1,00	0,33	0,00
Mürrisch/gereizt	2	1,00	1,00	0,50	0,50	0,00	0,00	0,00
Mißtrauisch/feinds.	1	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00
Gespannt	2	1,00	1,00	1,00	0,50	0,50	0,50	0,00
Innerlich unruhig	2	1,00	1,00	1,50	1,50	1,00	1,50	1,00
Klagsam/jammerig	1	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
Insuffizienzgefühl	2	1,00	1,00	1,00	1,50	0,00	0,00	0,00
Gest.Selbstwertgef.	2	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
Schuldgefühle	2	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00

Wie die Tabelle 29 zeigt, waren Verstimmungen und Gefühlsstörungen im allgemeinen bis spätestens 20. bzw. 30. Behandlungstag sehr gut beeinflußbar. Bei "Hoffnungslos/verzweifelt" war eine Verlagerung des Schweregrades von Schwer auf Leicht zu verzeichnen.

Ebenso war bei "Innerlich unruhig" ein Nachgeben im Schweregrad eingetreten.

7) Psychomotorische Störungen

Tabelle 30:

SRQ bei psychomotorischen Störungen

Symptom/Anzahl		0.	1.	3.	5.	10.	20.	30.Tag
Antriebsgesteigert	4	1,00	1,00	0,75	0,75	0,75	0,25	0,00
Antriebsgehemmt	0	0,00						
Motorisch unruhig	4	1,00	1,00	1,00	1,00	0,75	0,25	0,00
Logorrhisch	4	1,00	1,00	0,75	0,75	0,50	0,00	0,00

Tabelle 30 zeigt deutlich die Remissionsfreudigkeit bis zur Vollremission bis spätestens zwischen 20. und 30. Tag bei psychomotorischen Störungen.

Ergänzend muß berichtet werden, daß die schon vor dem 10. Behandlungstag - in der Tabelle 30 nicht aufgeführten Teilremissionen - auf dieses günstige Endergebnis im Trend schon hinwiesen.

C) Abnorme Persönlichkeiten und abnorme Erlebnisreaktionen

Behandelt wurden 14 Personen mit der Diagnose "abnorme Persönlichkeit" bzw. "abnorme Erlebnisreaktion". Die psychopathologische Diagnose verteilte sich wie folgt:

	männl.	weibl.	Ges.
asthenisch hypochondrische Persönlichkeit	3	1	4
stereotaktisch operierte anankastische Persönlichkeit	1	-	1
abnorme Erlebnisreaktion	3	-	3
Debilität	1	-	1
depressive und asthenische Erlebnisreaktion (1mal bei angeborenem Schwachsinn)	4	-	4
pädophile Triebanomalie	1	-	1

1) Dauer der Behandlung

Tage	Anzahl der Personen
bis 5	1
bis 15	3
bis 20	4
bis 25	2
bis 35	3
über 76	1

In allen 14 Fällen erfolgte die Behandlung stationär.

2) Medikation

a) Häufigkeit: In allen 14 Fällen erfolgte die Medikation 3mal pro Tag in gleichen Dosen per os.

b) Höhe:

Abbildung 8:

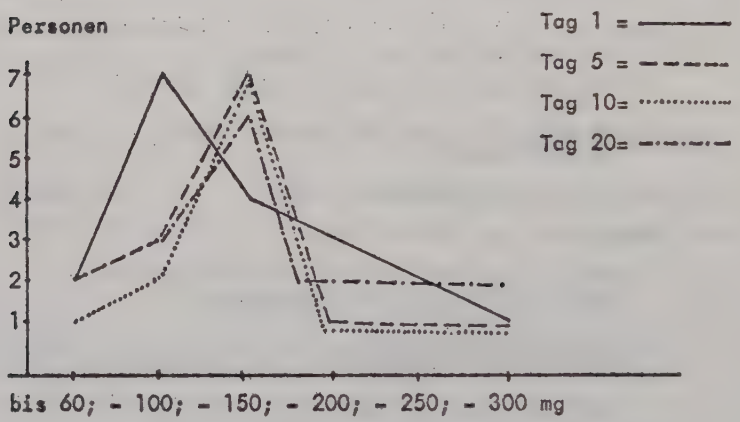


Abbildung 8 zeigt eindeutig, daß nach kurzer Einschleichzeit die Dosierung den Gipfel bei 150 mg erreicht.

3) Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen

Tabelle 31 (s. S. 53) zeigt, daß nach dem 10. Behandlungstag keine Konzentrationsstörung mehr nachweisbar war. Bei Auffassungs-, Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörung lagen nur Fälle mit fraglicher Symptomausprägung vor.

Nach spätestens 5 Behandlungstagen waren die anfänglich fraglich ausgeprägten Symptome sicher ausschließbar.

Tabelle 31:

Konzentrationsstörungen

Tag	fraglich	leicht	mittel	schwer	gesamt
0	4	-	1	-	1 + 4?
1	4	-	1	-	1 + 4?
3	1	1	1	-	2 + 1?
5	1	1	-	-	1 + 1?
10	-	-	1	-	1
20	-	-	-	-	0
30	-	-	-	-	0

4) Verstimmungen und Gefühlsstörungen

Verstimmungen und Gefühlsstörungen bei abnormen Persönlichkeiten und abnormen Erlebnisreaktionen ließen sich unter der Behandlung mit IB 503 sehr gut beeinflussen.

Tabelle 32 (s. S. 54) zeigt die SRG in Beziehung zu Behandlungstag an. Die rechte Seite der Tabelle belegt an Hand von absoluten Zahlen unter Berücksichtigung des "Schweregrades" die große Remissionsfreudigkeit.

Tabelle 32: Die SRQ bei Verstimmungen und Gefühlsstörungen unter Berücksichtigung der Anzahl und Schweregrade der Symptome zu Anfang der Behandlung und am 30. Behandlungstag.

	Tag	0	1	3	5	10	20	30	Anzahl der Symptome zu Anfang				am 30. Behandlungstag			
									Gesamt	Schwer	Mittel	Leicht	Gesamt	Schwer	Mittel	Leicht
Ratlos		1,00	1,25	1,25	1,00	1,00	0,25	0,25	-	3	1	4	1	-	-	1
Deprimiert/traurig		1,00	1,00	1,00	0,80	0,70	0,30	0,10	4	4	2	10	1	-	-	1
Ängstlich		1,00	1,16	1,16	1,00	0,66	0,33	0,00	-	2	4	6	1	1	-	2
Gereizt/mürrisch		1,00	1,00	1,00	0,33	0,33	0,00	0,00	2	1	-	3	-	-	-	0
Feindselig/mißtrauisch		1,00	1,00	1,00	0,50	0,50	0,00	0,00	1	1	-	2	-	-	-	0
Gespannt		1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	-	1	-	1	-	-	-	0
Innerlich unruhig		1,00	1,33	1,33	1,33	1,00	0,50	0,16	1	5	-	6	1	-	-	1
Klagsam/jammerig		1,00	1,00	1,20	0,60	0,80	0,20	0,00	2	3	-	5	-	-	-	0
Ambivalent		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	1	-	-	1	-	-	+	0
Insuffizienzgefühle		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	-	1	-	1	-	-	-	0
Affektlabil		1,00	1,25	1,25	1,25	1,25	0,50	0,00	-	4	-	4	-	-	-	0

5) Somatischer Befund bei "abnormen Persönlichkeiten" und "abnormen Erlebnisreaktionen"

Tabelle 33:

Vegetative Funktionen

	Anzahl der Symptome zu Anfang				Anzahl der Symptome am 30. Behandlungstag			
	Leicht	Mittel	Schwer	Gesamt	Leicht	Mittel	Schwer	Gesamt
Einschlafstörungen	-	2	2	4	-	-	-	0
Durchschlafstörungen	-	4	2	6	-	-	-	0
Verkürzung der Schlafdauer	-	2	1	3	-	-	-	0
Einschlafneigung am Tage	-	-	1	1	-	-	-	0
Müdigkeit	1	1	-	2	-	-	-	0

Tabelle 33 gibt Auskunft über die Schlafstörungen vor bzw. zu Anfang der Behandlung und am 30. Behandlungstag. Bei jeder Form der Schlafstörung trat Vollremission ein.

Appetenzstörungen im Sinne einer Appetitverminderung traten bei 3 Patienten auf und waren nach dem 3. Behandlungstag mit IB 503 abgeklungen.

D) Wirkung von IB 503 auf körperlich begründbare Psychosen (einschließlich Wochenbettpsychosen)

Die Diagnosen verteilten sich wie folgt:

	männl.	weibl.	gesamt
Hirnarteriosklerose mit Alterschorea (1 Fall)	1	-	1
Depression bei Hirnarteriosklerose	1	-	1
Paranoid halluzinatorische Psychose bei Hirnarteriosklerose	-	2	2
Wochenbettpsychose	-	1	1

1) Dauer der Behandlung

bis 20 Tage 1 Pat.
bis 40 Tage 2 "
mehr als 40 Tage 2 "

In allen Fällen erfolgte die Behandlung stationär.

2) Medikation

a) Verteilung der Dosen:

gleichmäßig 2 Pat.
mehr am Abend 3 "

b) Art der Verabfolgung:

In allen 5 Fällen wurde die Dosis 3mal pro Tag verabfolgt per os.

c) Höhe der Dosierung:

Abbildung 9:

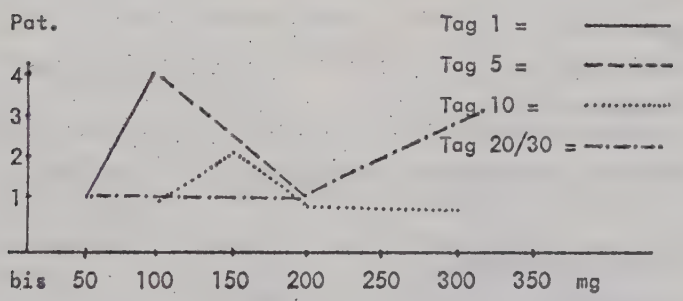


Abbildung 9 zeigt die Verteilungskurven der Dosierung vom 1. bis zum 30. Behandlungstag. Nach einer Einschleichzeit mit einem Gipfel bei 100 mg wird am 20. und 30. Behandlungstag ein Gipfel bei 300 mg erreicht.

3) Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen

Konzentrationsstörungen traten bei 1 Pat. auf und waren nicht beeinflußbar. - Merkfähigkeitsstörungen traten einmal auf und waren nicht beeinflußbar.

4) Wahn

Tabelle 34:

Rückbildung bei Wahn

Art	Ursprüngliche Anzahl der Symptome	Rückbildung der Symptome	SRQ
Wahnwahrnehmung	2	1 (bis 10. Tag)	0,50
Wahngedanken	1	1 (bis 20. Tag)	0,00
System. Wahn	1	1 (bis 10. Tag)	0,00
Beeinträchtigungswahn		1 bis 10. Tag	
Verfolgungswahn	3	2 1 bis 20. Tag	0,33
Wahndynamik	1	0	1,00

Wahn war, abgesehen von Wahndynamik, gut beeinflußbar.

5) Sinnestäuschung

Tabelle 35:

Rückbildung bei Sinnestäuschung

Art	Ursprüngliche Anzahl der Symptome	Rückbildung der Symptome	SRQ
Illusionen	1	1 (bis 5. Tag)	0,00
Stimmenhören	2	1 (bis 1o. Tag) 1 (bis 2o. Tag)	0,00
Opt.Halluzin.	1	1 (bis 5. Tag)	0,00
Geruchs-u.Geschm. halluzinationen	0	1mal flüchtig um den 10. Tag aufgetr.	
Körperhalluzinat.	2	keine Beeinfluss.	1,00

Auf "Illusionen", "Stimmenhören", "Optische Halluzinationen" hatte IB 503 einen guten Effekt. "Körperhalluzinationen" waren nicht beeinflußbar, "Geruchs- bzw. Geschmackshalluzinationen" traten vorübergehend bei 1 Fall um den 10. Behandlungstag auf (siehe Tabelle 35).

6) Verstimmung und Gefühlsstörungen

Tabelle 36:

Rückbildung bei Verstimmung und Gefühlsstörungen

Art	Ursprüngliche Anzahl der Symptome		Rückbildung der Symptome	SRQ
Ratlos	3	1 mittel 2 schwer	1 bis zum 20. Tag 2 leichte Symptome ab 20.Tag= 2 Teilrem.	0,67
Störung der Vitalgefühle		0	1mal neu hinzugekommen ab 10. Tag	-
Deprimiert/ traurig	4	1 leicht 2 mittel 1 schwer	2 bis zum 30.Tag 1mal von schwer auf leicht = 1 Teilrem.	0,50
Hoffnungslos/ verzweifelt		1	0	1,00
Ängstlich		1	0	1,00
Feindselig		1	0	1,00
Gespannt		1	0	1,00
Innerlich unruhig		3	1	0,67
Klagsam/ jammerig		3	1	0,67

Einen unterschiedlichen, aber insgesamt unbedeutenden Effekt hatte IB 503 auf Verstimmungen und Gefühlsstörungen, wie sich aus Tabelle 36 ergibt.

7) Psychomotorische Störungen

Tabelle 37:

Rückbildung bei psychomotorischen Störungen

Art	Ursprüngliche Anzahl der Symptome	Rückbildung der Symptome	SRQ
Antriebsarm	1	0	1,00
Antriebsgehemmt	1	0	1,00
Antriebsgesteig.	0	1 neu hinzugekommen	-
Motorisch unruhig	1	vorübergehender Anstieg auf 2 (5. - 20. Tag)	1,00

Bei psychomotorischen Störungen zeigte IB 503 keinerlei positiven Einfluß.

8) Somatischer Befund

Einschlaf- und Durchschlafstörungen waren zu Anfang bei 2 Patienten eruierbar, schwanden aber bis zum 30. Behandlungstag. - Verkürzung der Schlafdauer war zu Anfang 2mal gegeben, am 30. Tag nur noch einmal nachweisbar. - Appetitverminderung war zu Anfang 2mal gegeben, aber ab 30. Behandlungstag klagte nur noch 1 Patient über Appetitmangel. Im übrigen wird auf das folgende Kapitel verwiesen.

IV. NEBENWIRKUNGEN UND BEGLEITWIRKUNGEN

1) Über Schwindelgefühle klagten 4 Patienten. Sie traten bei unterschiedlicher Behandlungsdauer auf. Bei einem Mann, der an endogener Depression litt, führte die Behandlung mit einer Tagesdosis von 180 mg zu einer raschen und guten Besserung. Die Behandlung mußte jedoch nach 23 Tagen abgebrochen werden, da über starke orthostatisch bedingte Schwindelerscheinungen und ein allgemeines körperliches Schwächegefühl geklagt wurde. Die Besserung hielt unter Umsetzen auf Dipenzin an. Unter diesem Medikament keine Beschwerden.

2) Bei drei Patienten trat vorübergehend Kopfdruck auf.

3) Bei einem Patienten trat eine hartnäckige, wenn auch leichte, Übelkeit schon nach dem 1. Behandlungstag auf.

4) Über Herzsensationen klagte nur 1 Patient, wobei ein sicherer Zusammenhang mit der Einnahme von IB 503 nicht besteht.

5) Drei Patienten klagten vorübergehend über Mundtrockenheit.

6) Bei einem Patienten traten nach 20 Tagen Miktionsbeschwerden auf, die nach eingehender internistischer Untersuchung nicht sicher mit IB 503 in Zusammenhang gebracht werden können.

7) Zum Abbruch der Behandlung nach 10 Tagen zwang ein cerebraler Krampfanfall eines Patienten mit paranoid-halluzinatorischer Schizophrenie.

8) Bei einem 18jährigen Mann, der an einer Schizophrenia simplex litt, wurden maximal 480 mg IB 503 pro Tag verabreicht. Als das Medikament auf eine Erhaltungsdosis von 120 mg reduziert wurde, traten wiederholt Kollapszustände auf, die nach Kopftieflagerung reversibel waren.

Bei einem weiteren männlichen Patienten mit Hebephrenie mußte IB 503 ebenfalls nach wenigen Tagen nach wiederholten Kollapszuständen abgesetzt werden.

9) Bei einem hebephrenen Patienten, der stark antriebsverarmt war und über das Gefühl körperlicher Müdigkeit klagte, wurde durch 300 mg IB 503 eine störende Schläfrigkeit bewirkt.

10) Eine Erniedrigung der Erythrozytenzahl unter 3 Millionen/mm^3 wurde bei insgesamt 8 Patienten beobachtet. Sie sind jedoch trotz eingehender internistischer Untersuchung nicht sicher mit IB 503 in Zusammenhang zu bringen.

11) Am Anfang der Behandlung wurden häufiger eine leichte und vorübergehende Senkung des systolischen Blutdruckes beobachtet.

12) Bei einem Patienten wurden vorübergehend seitengleiche, bei einem andern seitendifferente Pyramidenbahnzeichen beobachtet.

V. Zusammenfassung

Wie die Auswertung der IB 503-Behandlungsfälle zeigt, sind die aus den pharmakologischen Untersuchungen in einer eigentümlichen Kombination zu erwartenden aktivierenden und neuroleptischen Wirkungskomponenten in der Tat auch klinisch festzustellen. Dabei kann im Einzelfall durch Dosisvariation die antidepressiv-aktivierende (Dosisbereich von 60 bis 150 mg) oder mehr die neuroleptisch-sedierend-hypnogene (Dosisbereich 300 mg und mehr) Wirkung genutzt werden.

Analoge klinische Wirkungsbeispiele sind nicht unbekannt. So wurden in den Anfängen der Psychopharmakotherapie praktisch alle psychotischen Syndrome mit Chlorpromazin therapiert, allerdings in weniger idealer Weise, als dies mit IB 503 möglich ist.

Im einzelnen ergab die Auswertung unserer klinischen Befunde, die neben psychophysischen Daten vor allem auch die Abwandlung psychopathologischer Merkmale während der Therapie berücksichtigt, auch eine überraschend gute Wirkung von IB 503 auf manische Syndrome.

Die neuroleptische Wirkungsqualität wurde besonders bei der guten Beeinflussung von Wahnsymptomen erkennbar, wie dies anhand der Symptom-Remissions-Quotienten und der Ermittlung von Teilremissionen dargestellt wurde. Das gleiche gilt hinsichtlich der Beeinflussung paranoider Symptome. Hier lag der Symptom-Remissions-Quotient mit durchschnittlich knapp über 0,5 schon allein deshalb sehr günstig, weil im Vergleich mit therapeutisch bereits bewährten Psychopharmaka, die - wie aus früheren Behandlungen und jetzigen Vorbehandlungen bei unseren Patienten bekannt ist - zum Teil mehr therapeutische Versager aufwiesen als IB 503.

Auch im Bereich formaler Denkstörungen konnte IB 503 seine Wirksamkeit deutlich beweisen; die Betrachtung der Remissions-Quotienten auf Seite 25, 48, 53 bestätigt ein gutes Resultat sowohl für die Denkstörungen der Schizophrenie, als auch für die bei langen manischen und depressiven Phasen der Zyklothymie.

Auf dem Gebiet emotional-affektiver Entgleisung mit Auslenkung überdauernder Gefühle zur depressiv-ängstlichen oder manischen Seite hin kam es weitgehend zur Neutralisierung. Mehr als für den Bereich der Schizophrenie trifft diese Aussage für die Phasen der Zyklothymie zu. Verstimmungen und Gefühlsstörungen bei abnormen Persönlichkeiten und abnormen Erlebnisreaktionen waren der Therapie mit IB 503 sehr gut zugänglich.

Auch die breite Palette psychomotorischer Störungen erwies sich als gut beeinflußbar bei schizophrenen Bildern und bei manisch-depressiven Krankheiten.

Eine schlafanstoßende Wirkung von IB 503 trat besonders bei Patienten mit organisch bedingten Psychosen hervor.

Wie aus der zusammenfassenden Beurteilung hervorgeht, stellt sich für das Präparat IB 503 ein weitgefächertes Indikationsgebiet. Sein Einsatz könnte sich erstrecken:

1. auf den Bereich der Stimmungs- und Gefühlsstörung, wenn eine Beseitigung depressiv-ängstlicher und manischer Gestimmtheit erforderlich ist.

2. Ferner wird IB 503 überall dort erfolgreich zur Anwendung kommen, wo man eine Dämpfung des psychomotorischen Antriebs, beispielsweise des Bewegungs- und Beschäftigungstriebes besonders bei agitierten Depressionen erwartet.

3. Auch paranoid-halluzinatorische und unruhig-ratlose Schizophrenien im Initial-Stadium sind gut beeinflußbar.

4. Bei Schlafstörungen bei körperlich begründbaren Psychosen, besonders bei alten Patienten kann die schlafanstoßende Wirkung des Präparates genutzt werden.

Somit dürfte aus dem Blickwinkel der Indikationsstellung IB 503 bezüglich seiner Breitbandwirkung vielen bisher bekannten Präparaten überlegen sein. Auch übertrifft es Thioridazin, da bei IB 503 zusätzlich eine antimanische Komponente hinzutritt.

Schließlich darf nicht unerwähnt bleiben, daß bei IB 503 nur selten Begleiteffekte und aufgrund seiner geringen Toxizität so gut wie keine Nebenwirkungen auftreten. Schädigungen des Blutbildes, der Leber- und Nierenwerte ließen sich nicht nachweisen. Eine Phänomenologie der Arzneimittelwirkung konnte sogar zeigen, daß IB 503 von Patienten weitaus weniger unangenehm erlebt wird, als dies etwa bei bestimmten Butyrophenon-Derivaten der Fall ist.

Literatur

BENTE, D., M.-P. ENGELMEIER, K. HEINRICH, H. HIPPIUS, W. SCHMITT: Entwurf eines klinischen Prüfungsprogramms für die psychiatrische Pharmakotherapie. Med. exp. 7, (Suppl) 11 (1960)

BENTE, D., M.-P. ENGELMEIER, K. HEINRICH, H. HIPPIUS, W. SCHMITT: Methodische Gesichtspunkte zur klinischen Prüfung psychotroper Medikamente. Med. exp. 2, 68 (1960)

BENTE, D., M.-P. ENGELMEIER, K. HEINRICH, H. HIPPIUS, W. SCHMITT: Zur Dokumentation medikamentöser Wirkungen bei der psychiatrischen Pharamkotherapie. Arzneim.-Forsch. 11, 886 (1961)

BENTE, D., M.-P. ENGELMEIER, K. HEINRICH, H. HIPPIUS, W. SCHMITT: Zur Stellung eines neuartigen Dibenzodiazepin-Derivates in der Pharmakotherapie depressiver Erkrankungen. Arzneim.-Forsch. 14, 538 (1964)

BENTE, D., M.-P. ENGELMEIER, K. HEINRICH, H. HIPPIUS, W. SCHMITT: Zur klinischen Wirkungsanalyse antidepressiver Pharmaka: Ergebnisse mit Amitriptylin. Arzneim.-Forsch. 14, 490 (1964

JANKE, W., P. DIETSCH: Aufgaben und Methoden der Pharmakopsychologie. Das ärztliche Gespräch 8, 1968

KRAEPELIN, E.: Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena, 1892

KUHN, R.: Über die Behandlung depressiver Zustände mit Iminodibenzylderivaten. Schweiz. med. Wschr. 94, 590 (1964)

PÖLDINGER, W.: Kompendium der Psychopharmakotherapie 1967

SCHMITT, W.: Vademecum psychopharmacologicum. G. Braun, Karlsruhe 1968

WANDREY, D., V. LEUTNER: Neuro-Psychopharmaca in Klinik und Praxis, 1965

L E B E N S L A U F

Als Sohn der Eheleute Emil Dörr und Margarete, geb. Bermann wurde ich am 5. 2. 1942 in Hüttigweiler geboren. Im Herbst 1948 wurde ich in die Volksschule zu Hüttigweiler eingeschult. Ab Herbst 1953 besuchte ich das Knabenrealgymnasium in Neunkirchen, wo ich im Frühjahr 1963 meine Reifeprüfung ablegte.

Im Anschluß leistete ich meinen Wehrdienst von 12 Monaten ab. Das Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1964 an der Universität des Saarlandes, wo ich im Frühjahr 1970 das medizinische Staatsexamen bestand.

Nach der Medizinalassistentenzeit im St. Josefs-Krankenhaus in Neunkirchen, begann ich Ende 1971 meine Facharztausbildung in der Gynäkologischen Abteilung der Knappschaftsklinik in Quierschied, wo ich auch augenblicklich als Assistenzarzt tätig bin.

D A N K S A G U N G

Herrn Professor Dr. med. W. Schmitt danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die hilfsbereite Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit sowie Herrn Dr. med. O.-E. Kridde für die Ratschläge und Hilfe bei der statistischen Auswertung der Dokumente.